

- on cholesterol metabolism in Syrian hamsters. // *Lymphokine Cytokine Res.* 1994. Jun. 13(3). –P161-166.
6. Kumon Y., Suehiro T., Ikeda Y et al. Influence of serum amyloid A protein on high-density lipoprotein in chronic inflammatory disease. // *Clin. Biochem.* 1993 Dec. 26(6). –P.505-511.
7. Liang J.S., Sipe J.D. Recombinate human serum amyloid A (apoSAA) binds cholesterol and modulates cholesterol fluk. // *J. Lipid Res.* -1995. - Vol. 36, № 1. - P.37-46.
8. Marhaug-G: Dowton-SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of SAA amyloid. // *Baillieres. - Clin.-Rheumatol.* -1994. -Vol. 8, № 3. -P. 553-73.

Поступила 05.01.2001г.

Принята в печать 01.03.2001г.

© ЧИРКИН А.А., 2002

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ЧИРКИН А.А.

*Витебский государственный медицинский университет,  
Кафедра биологической химии*

**Резюме.** В статье рассмотрены понятия: метаболическая коррекция, метаболическая терапия, метаболитная терапия. Представлена современная классификация способов метаболической терапии. Рассмотрена классификация биологически активных добавок к пище на нутрицевтики и парафармацевтики. Даны рекомендации о необходимости проведения доклинических и клинических испытаний биологически активных добавок к пище в рамках Правил GLP и GCP на основе результатов исследований с использованием культур клеток.

**Ключевые слова:** метаболизм, метаболиты, регуляция метаболизма, метаболическая терапия

**Abstract.** The concepts of metabolic correction, metabolic therapy, metabolit therapy are considered in this article. Modern classification of metabolic therapy is submitted. The classification of the biologically active food additives into nutraceutics and parapharmaceutics is considered. The recommendations about the necessity of conduction preclinical and clinical trials of the biologically active supplements to food are given within the framework of GLP and GCP Rules on the basis of researches results with the use of cell cultures.

Нарушения метаболизма возможны на доклинической и клинической стадиях развития патологических процессов. По Л.И.Нефедову [5], метаболическая коррекция включает в себя комплекс способов воздействия на регуляторные звенья промежуточного обмена веществ (т.е. последовательность химических превращений эндогенных соединений в клетке до их конечных про-

дуктов с образованием и расходом энергии), предназначенных для оздоровления (адаптация), лечения и реабилитации людей. При конкретной патологии, как правило, нарушается определенный фрагмент метаболизма. Отсюда следует, что метаболическая терапия - это терапия патогенетическая, направленная на устранение метаболического дисбаланса или адаптацию обмена веществ в конкретной патологической ситуации [5, 10]. Метаболитная терапия – частный случай терапии метаболической, основан-

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии - Чиркин А.А.

ная на применении эндогенных соединений промежуточного обмена веществ (например, оротовой кислоты), в отличие от использования в метаболической терапии также незаменимых или относительно незаменимых нутриентных факторов (например, эссенциальных жирных кислот и аминокислот) [5].

### Виды метаболической терапии

Для целей метаболической терапии могут использоваться различные факторы и методологические подходы. Условно можно выделить следующие варианты метаболической терапии:

1. Метаболическая терапия через воздействие биофизических факторов. Для этого варианта характерно "возмущение" внутренней среды при взаимодействии с ней физического фактора путем информационных (КВЧ), тепловых (СВЧ), механических (ультразвук), структурно-молекулярных (ультрафиолетовое излучение), свободно-радикальных (излучение), рецепторно-сенсорных (массаж, ванны) и др. воздействий. На возникшее возмущение формируются реакции, которые включают в себя неспецифические стресс-опосредованные процессы, а также специфические нейрогуморальные и метаболические сдвиги, стремящиеся вернуть параметры внутренней среды в исходное состояние. Очень часто такие реакции включают алгоритмированные процессы нормализующего характера, стремящиеся ввести внутреннюю среду организма в оптимальные для данного возраста рамки. Эти эндогенные реакции, инициированные экзогенными физическими факторами, принимают участие в лечении патологических процессов. Искусство физиотерапевта состоит в том, чтобы подобрать такую силу возмущающего действия физического фактора, чтобы в релаксационном периоде сформировались и действовали наиболее оптимальные молекулярные эндогенные механизмы, участвующие в лечении заболевания [6, 11].

2. Терапия низкомолекулярными биорегуляторами и макромолекулами. Все лекарственные средства делят на природные (биогенные) и чужеродные (ксенобиотики). Природные являются естественными продуктами живых организмов и участвуют в биохимических процессах (аминокислоты, гексозы, жирные кислоты, вита-

мины, гормоны, биорегуляторы, препараты плазмы крови и др.). Для этих веществ характерна биосовместимость, и они служат для целей метаболической терапии. Ксенобиотики в норме отсутствуют в организме человека или находятся в следовых количествах. Они могут быть синтетическими или извлеченными из других организмов (микроорганизмы и растения). Эти вещества являются объектом изучения фармакологии. Граница между биогенными препаратами и ксенобиотиками достаточно условна, поскольку конечные их эффекты реализуются на уровнях молекулярных биохимических процессов и их регуляции.

Известный американский ученый F.D.Moore (1959) ввел понятие "уход за метаболизмом", которое метко характеризует суть метаболической терапии [15]. Наиболее ярко это направление коррекции метаболизма проявилось при использовании парэнтерального питания. Основные источники внутривенного питания делятся на 8 категорий: глюкоза, жировые эмульсии, гидролизаты белка, кристаллические аминокислотные смеси, электролиты, микроэлементы, витамины и вода. Для поддержания или восстановления биохимического состава организма и обеспечения нормального роста младенцев с помощью внутривенного питания достаточно снабжение 29 питательными ингредиентами или группами этих ингредиентов: источники энергии и синтеза белков (аминокислоты, углеводы, жиры), минералы (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, марганец, медь, хлор, фосфор, фтор, йод), водорастворимые витамины (тиамин, рибофлавин, пантотеновая кислота, ниацин, пиридоксол, фолиевая кислота, цианкобаламин, биотин, аскорбиновая кислота), жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К). Используют следующие препараты как их источники [1]:

— Белки: внутривенным путем организм можно обеспечить в виде цельной крови, эритроцитов, плазмы, альбумина и аминокислотных смесей. Только с помощью аминокислотных смесей можно адекватно поддерживать фонд аминокислот организма, включая набор незаменимых аминокислот (изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин).

— Углеводы: для внутривенного питания используют растворы глюкозы, фруктозы (мета-

болизируется быстрее глюкозы), мальтозы (обладает осмотической активностью в 2 раза меньшей, чем глюкоза), сорбитола (превращается во фруктозу), ксилитола (включается в пентозофосфатный путь), глицерола (по калорийной ценности близок к глюкозе, но оказывает вдвое большее осмотическое влияние).

– Жиры: используемые для внутривенного питания жировые эмульсии должны обладать свойствами хиломикронов – интралипид, липофундин – S, липозин – 2, венолипид, эмульсан и др. (содержат растительное масло и эмульгаторы для стабилизации эмульсии). Необходимо введение в организм несинтезируемых в нем жирных кислот, содержащих 2 или 3 двойных связей (линолевая и линоленовая жирные кислоты).

– Эссенциальные микроэлементы (содержание в норме < 50 мкг/г ткани). К ним относятся при естественном питании железо, йод, кобальт, а в практике внутривенного питания и метаболической терапии эту группу следует дополнить цинком, медью, селеном, хромом, молибденом; фтор относят к полуссенциальным элементам.

– Витамины: сбалансированный поливитаминный препарат должен включать витамины, являющиеся кофакторами ферментов общего пути катаболизма ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_5$ ,  $B_6$ , липоевая кислота), а также биотин, аскорбиновую кислоту, витамины  $B_9$  и  $B_{12}$ , сумму жирорастворимых витаминов.

Для энтеральной коррекции метаболизма могут применяться природные вещества и их компоненты.

В многочисленных исследованиях показано, что у населения стран Восточной Европы и стран СНГ широко распространена недостаточность эссенциальных компонентов пищи. В Республике Беларусь ситуация усугубляется дефицитом в естественных продуктах йода, фтора, а также действием негативных факторов аварии на ЧАЭС [9]. Для восполнения недостающих алиментарных факторов в последние годы используют биологически активные добавки (БАД) к пище и предложены варианты лечебного питания для лиц, проживающих в радиационно-неблагополучных регионах [3]. По В.А. Тутельяну [4], к БАД-нутрицевтикам относят незаменимые нутриенты – витамины и другие низкомолекулярные эссенциальные био-

регуляторы, полиненасыщенные жирные кислоты, микроэлементы (селен, цинк, железо, магний, фтор и др.), незаменимые аминокислоты, пищевые волокна. Включение их в пищу восполняет дефицит эссенциальных пищевых факторов, позволяет воздействовать на метаболические потоки, повышать неспецифическую резистентность организма, ускорять метаболизм и элиминацию ксенобиотиков, поддерживать нормальный состав кишечной микрофлоры. К БАД-парафармацевтикам относят минорные компоненты пищи – органические кислоты, биофлавоноиды, биогенные амины, регуляторные ди- и олигопептиды, некоторые олигосахариды и другие “натурпродукты”. Такие добавки к пище позволяют осуществлять в физиологических границах регуляцию и стимуляцию некоторых функций организма (секреторную, пищеварительную, выделительную и др.). Сюда же относят БАД, способные уменьшать энергетическую ценность рациона и регулировать аппетит, а также некоторые адаптогены.

Выделяют следующие основные пути воздействия БАД к пище на организм человека [4]:

– коррекция нарушений в питании, снабжение организма аминокислотами, витаминами, макро- и микроэлементами, полиненасыщенными жирными кислотами, пищевыми волокнами, углеводами и др.;

– регулирование и поддержание функциональной активности отдельных органов и систем организма, в частности профилактика сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, обменных и других заболеваний;

– оптимизация питания в реабилитационном периоде после лечения больных;

– повышение усвояемости пищи (благодаря содержащимся в некоторых БАД протеолитическим и другим ферментам);

– действие БАД в роли эубиотиков, нормализующих состав кишечной микрофлоры;

– влияние некоторых БАД на выведение из организма чужеродных и токсичных веществ, продуктов обмена веществ;

– повышение конкретными БАД общей устойчивости организма к факторам окружающей среды (общеукрепляющее, тонизирующее, адаптогенное действие).

Широкое внедрение БАД к пище в клинику и параклиническую практику ставит острую задачу научно обоснованной оценки их безопасности, биологической совместимости и лечебно-профилактической эффективности.

Для научного обоснования действия БАД необходима оценка их фармакодинамики и фармакокинетики.

С позиций метаболической терапии фармакодинамика лекарств представляет собой описание в терминах биохимии молекулярных механизмов действия лекарств на организм. Лекарства и пищевые добавки могут действовать на уровнях химического состава метаболизма и биохимических механизмов функций организма. Классификация их может быть связана как с молекулярными особенностями систем организма (нервной, эндокринной, пищеварительной и др.), так и с молекулярными особенностями процессов (психическая деятельность, пищеварение, дыхание, движение, размножение и др.). Фармакокинетика - это количественная оценка присутствия лекарства в организме. Фармакокинетика позволяет дать математическое описание судьбы лекарства в организме после его введения, сравнить судьбу разных лекарств и разных доз лекарства, предсказать концентрацию лекарства в крови в зависимости от способа и дозы введения и состояния организма.

На концентрацию действующих начал лекарств и биологически активных добавок оказывают влияние 5 основных факторов, описываемых LADME-системой: 1) liberation - освобождение из лекарственной формы; 2) absorption - всасывание, поглощение; 3) distribution - распределение в организме; 4) metabolism - обмен, превращение; 5) elimination - выведение из организма. К сожалению, вопросы фармакокинетики биологически активных добавок, в отличие от биологических монопрепаратов, например, гепатопротектора урсодезоксихолевой кислоты [13], описаны крайне недостаточно [7].

3. Метаболическая терапия через воздействие на эндогенные регуляторы метаболизма: компоненты аутокринной, паракринной, эндокринной, нейротрансмиттерной и др. механизмов регуляции. Для иллюстрации этого положения достаточно вспомнить молекулярные механизмы взаимодействия морфина или эндогенных пептидов (эндорфинов) с опиоидными рецептора-

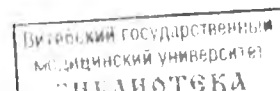
ми мозга или биосинтез лептина в жировых клетках как способ регуляции аппетита и энерготрат через гипоталамус. В функционирование этих сложных молекулярных процессов биологически активные добавки могут внести как элементы, необходимые для синтеза управляющих молекул, так и природные аналоги таких молекул. Так, например, наличие аминокислот с разветвленными радикалами может явиться фактором положительного нейротропного действия препаратов солянки холмовой [8].

4. Клеточная, или целлюлярная, метаболическая терапия подразумевает воздействие на метаболизм посредством введения аутогенных, аллогенных или ксеногенных клеток. Так, например, для профилактики диабетических ангиопатий применяют введение b-клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Предполагают, что подобные клетки могут выполнять заместительную роль. Однако, на наш взгляд, более вероятно, что продукты распада этих клеток в организме могут явиться стимуляторами для функционирования или пролиферации собственных эндокринных клеток организма [10].

### Фармакодинамика и безопасность БАД

Для изучения фармакологической активности и безопасности лекарственных и профилактических средств используются Правила GLP и GCP. Начиная с 1976 года, когда в США были впервые предложены правила добротной лабораторной практики (Good Laboratory Practice – GLP), во многих странах происходит совершенствование технологий доклинического испытания лекарств и других биологически активных веществ. Основная цель GLP – обеспечение достоверности результатов доклинических испытаний потенциальных лекарственных препаратов, гарантирующих их безопасность для человека. В 1992 году в России были приняты Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP, РД 64-126-91).

Практически все исследования в рамках Правил GLP проводятся с использованием экспериментальных животных. При оценке иммунотоксичности и аллергенности изучаются реакции клеточного иммунитета и оцениваются



содержание и функции субпопуляций клеток системы иммунитета. Изучая мутагенность веществ, обычно используют штаммы *Salmonella typhimurium* и *E. Coli*.

На наш взгляд, при оценке БАД в режиме GLP следует увеличить количество исследований на культурах клеток в последовательности: 1) изучение прямого цитотоксического эффекта на клетках, не способных трансформировать ксенобиотики (клетки с редуцированным эндоплазматическим ретикулумом); 2) изучение опосредованного действия на клетках, продуцирующих цитокины и эктоферменты (например, перитонеальные макрофаги); 3) на изолированных клетках тканей-мишеней, а при неспецифических воздействиях – гепатоцитах, с целью оценки специфических фармакодинамических эффектов, а также влияния на механизмы гибели клеток (апоптоз, некроз) [2, 12, 14].

Такой подход позволит сократить количество экспериментальных животных и определить ориентировочные диапазоны терапевтических и токсических доз поликомпонентных субстанций, к которым относятся многие БАД.

Правила проведения клинических испытаний лекарственных средств (Good Clinical Practice – GCP) представляют собой международный этический и научный стандарт качества для планирования и проведения исследований на людях, а также документального оформления и представления их результатов. Правила GCP в Беларуси утверждены приказом Министерства здравоохранения № 254 от 13 августа 1999 года. В данном приказе приведены необходимые нормативные положения по испытанию лекарственных средств на людях: принципы клинических испытаний, комитет по этике, исследователь, спонсор, программа (протокол) клинического испытания и поправки к программе, брошюра для исследователя, основные документы клинического исследования. По всей видимости, наступило время, когда клинические испытания парафармацевтиков следует проводить в рамках GCP. На наш взгляд, для решения вопроса о регистрации БАД-нутрицевтиков и БАД, занимающих промежуточное положение между нутрицевтиками и парафармацевтиками, необходимо к выдаваемым гигиеническим сертификатам добавлять исследования их общей цитотоксичности на культурах тканей.

## Литература

1. Вретлинд А., Суджян А. Клиническое питание. – Стокгольм-Москва, 1990, 354 с.
2. Данченко Е.О. Использование клеточных культур для оценки цитотоксического эффекта препаратов // Медицинская панорама (лабораторная медицина). – 2000. – № 2(6). – С. 20-23.
3. Лечебное питание больных с различными нозологическими формами заболеваний, проживающих в радиационно неблагоприятных регионах: Методические рекомендации. – М., 1994.
4. Лоранская Т.И. Биологически активные добавки к пище, их применение в клинике внутренних болезней // Клин. медицина. – 1997. – Т. 75, №7. – С. 18-21.
5. Нефедов Л.И. Биохимические основы метаболической терапии / Биохимические аспекты жизнедеятельности биологических систем: Сб. научн. тр. – Гродно, 2000. – С. 212-219.
6. Чиркин А.А., Богданович Л.И., Улащик В.С. Ультразвук и реактивность организма. Минск: Наука и техника, 1977. – 190 с.
7. Чиркин А.А. Теоретические основы практических занятий по биохимии. Витебск: ВГМУ, 1999. – 218 с.
8. Чиркин А.А., Данченко Е.О., Луняк Н.К. Метаболическая терапия препаратами солянки холмовой. М.: Фитос, 1999. – 46 с.
9. Чиркин А.А., Цыкунова И.В., Доценко Э.А., Цыбин А.К. Атеросклероз и радиация. – Гомель: ИПП “Сож”, 1999. – 128 с.
10. Чиркин А.А. Молекулярные основы метаболической терапии / Биохимические аспекты жизнедеятельности биологических систем: Сб. научн. тр. – Гродно, 2000. – С. 300-305.
11. Улащик В.С., Чиркин А.А. Ультразвуковая терапия. Мн: Беларусь, 1983. – 254 с.
12. Chirkin A.A., Danchenko E.O., Dargel R. Apoptosis, necrosis and hepatotropic preparations // Medical Science. – 1999. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 109-115.
13. Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Bile Acids / Crosignani A., Setchell K.D.R., Invernizzi P. et al. // Clin. Pharmacokinet. – 1996. – Vol. 30, № 5. – P. 333-368.
14. Danchenko E.O., Chirkin A.A. Methods of laboratory evaluation of a pharmacological preparation cytotoxic effect // Clin. Chem. Lab. Med. – 1999. – Vol. 37, № 1. – S. 306.
15. Moore F.D. Metabolic care of the surgical patient. W.B. Saunders Comp., Philadelphia and London, 1959.

Поступила 10.01.2001г.  
Принята в печать 01.03.2001г.